20

Aus dem patologischen Institut der Universität Zürich.

Ueber Carcinommetastasen in beiden Ovarien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Albert Nadig, prakt. Arzt.

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Ribbert.

Zürich.
Art. Institut Orell Füssli.
1900.

Aus dem patologischen Institut der Universität Zürich.

Ueber Carcinommetastasen in beiden Ovarien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Albert Nadig, prakt. Arzt.

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Ribbert.

Zürich.
Art. Institut Orell Füssli.
1900.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

An dieser Stelle sei es mir noch gestattet meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. RIBBERT

für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die mir während ihrer Abfassung zu Teil gewordene gütige Unterstützung meinen besten Dank auszusprechen.

Über Carcinommetastasen in beiden Ovarien.

Am 21. Januar 1900 wurde im patologischen Institute in Zürich die Section einer 44-jährigen Frau vorgenommen, welche wenige Wochen vorher wegen linksseitigem Mammacarcinom an der hiesigen Klinik operiert worden war, und als deren Sectionsprotokoll folgendes notiert wurde:

Kleine gut genährte Leiste, keine Oedeme. Ausgedehnte Totenflecken in den abhängigen Partien. Am rechten Oberschenkel zahlreiche Epiteldefecte. Bauchdecken nicht verfärbt. Panniculus adiposus stark entwickelt. Musculatur schwach entwickelt von bräunlicher Farbe. Das Netz bedeckt die Därme in ganzer Ausdehnung. Die Dünndarmschlingen liegen vor. Die Bauchhöhle ist leer. Leberrand schliesst ab mit dem Rippenbogen. Zwerchfellstand rechts an der vierten links an der fünften Rippe.

Lungen gut retrahiert. Herzbeutel in mässiger Ausdehnung freiliegend. In den Pleurahöhlen beiderseits keine Flüssigkeit. Im Herzbeutel wenige cm^3 einer klaren hellgelben Flüssigkeit. Das Herz ist in geringem Grade vergrössert. Bei Herausnahme des Herzens entleert sich et-

was flüssiges Blut und Cruor. Im rechten Vorhof etwas flüssiges Blut und Speckhaut. Der rechte Vorhof etwas erweitert. Das Ostium tricuspidale ist geschlossen. Der rechte Ventrikel enthält etwas Cruor und Speckhaut, die Klappen sind in mässigem Grade verdickt. Sehnenfäden etwas verkürzt. Musculatur braunrot, nicht verdickt. Conus arteriosus vollständig leer. Klappen glatt und zart. Der linke Vorhof ist nicht erweitert und enthält nur eine kleine Menge Cruor und Speckhaut. Bicuspidelklappen geschlossen. Der linke Ventrikel ist leer. Die Klappe ist an ihrem freien Rande in ganzer Ausdehnung etwas verdickt, die Sehnenfäden sind etwas verkürzt. Die Musculatur ist nicht verdickt und von gutem Blutgehalt. Der Conus arteriosus leer. Die Taschenklappen etwas imbibirt, wenig elastisch.

Die linke Lunge ist klein und leicht, die Pleura auf der ganzen Oberfläche spiegelnd. Beide Lappen auf der Schnittfläche gut luft- und bluthaltig, in mässigem Grade oedematös. Keine Verdichtungen. Bronchien nicht erweitert. Schleimhaut der Bronchien blass und glatt. Die rechte Lunge ist etwas grösser und schwerer, verhält sich aber im übrigen wie die linke.

Im Rachen und Oesophagus wenig zäher schaumiger Schleim. Schleimhaut des Oesophagus blass und glatt. Ebenso verhält sich die Kehlkopf und Trachealschleimhaut. Beide Lappen der Tyreoidea etwas vergrössert.

Milz etwas vergrössert, Oberfläche glatt, auf der Schnittfläche gut bluthaltig. Folhikel Trabekel gut sichtbar. Pulpa etwas weich und schlaff.

Linke Niere entsprechend gross. Kapsel löst sich leicht. Oberfläche glatt und von brauner Farbe. Schnittfläche gut bluthaltig, zeigt keine Besonderheiten. Ebenso verhält sich die rechte Niere.

Im Duodenum und Magen finden sich mässige Massen zähen Schleims, Schleimhaut in beiden Organen blass und glatt. Ductus choledochus gut durchgängig.

Leberoberfläche zeigt mehrere grauweisse Knoten. Gallenblase enthält zähe braune Galle in mässiger Menge. Auf der Schnittfläche ist die Leber gut bluthaltig und weist ebenfalls einzelne grauweisse Knoten auf. Cacinöse Zeichnung ziemlich deutlich.

Im Jejunum befindet sich mässig viel gelber Brei, im Dickdarm feste graue Massen. Schleimhaut im ganzen Verlaufe des Darmes blass und glatt. Im Uterus ein apfel- und ein nussgrosses subseröses Myom. Bei Aufschneiden des Uterus stösst man auch unter der Schleimauf ein kleines etwa erbsen grosses Myom.

Die Blase enthält wenig sedimentirten Urin. Schleimhaut der Blase und des Rectums blass und glatt.

Das linke Ovarium ist etwas vergrössert und sehr uneben; an einer Stelle fühlt es sich sehr derb und fest

an. Das rechte Ovarium ist auch in geringem Grade vergrössert, zeigt aber sonst macroscopisch keine weiteren Veränderungen. Tuben beiderseits ohne Besonderheiten.

Patologisch anatomische Diagnose:

Carcinoma mammae,
„ ovari sinistri et dextri,
„ hepatis.

Soviel man über das seinerzeit operirte Carcinom der Mamma erfahren konnte, handelte es sich um einen ziemlich rasch entstandenen, auf der Unterfläche wenig verschieblichen Knoten welcher bei der microscopischen Betrachtung das typische Bild eines Drüsenzellenkrebses darbot. Was nun die in beiden Ovarien bei der Sektion vorgefundenen Tumoren anbelangt, ergibt sich unzweifelhaft aus der macroscopischen Betrachtung und aus der microscopischen Untersuchung, dass man es hier mit Carcinom zu thun hat, und da die Frau, wie oben angeführt, wenige Zeit vorher wegen Carcinom der Mamma operirt worden war, würde es vielleicht nicht ohne Interesse sein den Versuch zu machen nachzuweisen, ob wir die beidseitigen Neubildungen in den Ovarien als Metastasen oder etwa als primär entstandene Carcinome aufzufassen hätten. Wenn es nun auch gelingt an Hand der microscopischen Untersuchung ein primäres Auftreten der Neoplasmen mit grosser Wahrscheinlichkeit auszuschliessen und darzuthun,

dass man es hier mit Metastasen zu thun hat, so bleibt der Fall immerhin noch dadurch interessant, dass sich im ganzen Körper, mit Ausnahme vielleicht einiger kleiner Metastasen in der Leber, keine weiteren Metastasen finden als gerade in den beiden Ovarien, obwohl doch im Allgemeinen diese Organe bei der Metastasenbildung keine hervorragende Rolle spielen.

Macroscopisch entspricht der derb sich anfühlenden Stelle am rechten Ovarium auf der Schnittfläche ein von der Kapsel in die Tiefe sich erstreckender markig aussehender Tumor, dessen grösste Breite sich in der Peripherie des Ovariums befindet, sodass er kegelförmig gestaltet erscheint. Das linke auch vergrösserte Ovarium erscheint auf der Schnittfläche im allgemeinen weniger verändert als das rechte, doch zeigt es auch mehrere scheinbar in normales Ovarialgewebe eingestreute Knoten von markiger grauweisser Beschaffenheit.

Bei der Betrachtung von gefärbten Schnitten mit der schwachen Vergrösserung erkennen wir noch besser als macroscopisch, dass, während im rechten Ovarium die carcinomatöse Erkrankung bereits in ausgedehnter Weise fortgeschritten ist, sie sich im linken Ovarium nur auf mehrere eingestreute krebsige Knoten beschränkt.

Das carcinematise Gewebe besteht aus einer grossen Anzahl unregelmässig geformter alveolenartiger Räume,

in welchen sich äusserst vielgestaltige bald rundliche, bald ovale, bald spindelförmige, meist aus feinkörnigem Protoplasma bestehende Epitelzellen befinden. An zahlreichen Stellen haben sich die Epitelhaufen von dem die Alveolen bildenden Stützgewebe zurückgezogen, sodass ringsumher eine freie Zone zwischen den Epitelgruppen und dem umgebenden Bindegewebe bestehen bleibt. Dabei finden sich die Epitelien in den Alveolen ohne irgend welche bestimmte Anordnung regellos neben einander, auch ihre Grenzen erscheinen da und dort etwas undeutlich, nur da wo sie an das umgebende Zwischengewebe grenzen, zeigen sie etwas regelmässigere Anordnung und klarere Umrandung. Nirgends aber findet sich eine deutlich ausgesprochene concentrische Aufstellung. Die Epitelien enthalten meist einen deutlichen bläschenförmigen, rundlichen oder mehr ovalen, mit einem oder zwei Kernkörperchen versehenen Kern. Einzelne Krebszellen enthalten hell erscheinende vacuolenartige Räume, die entweder nur punktförmig oder aber auch grösser sind, und so beinahe die ganze Zelle ausfüllen, sodass der Kern durch diese offenbar schleimige Umwandlung platt an den Rand der Zelle gedrückt wird.

Sehr deutlich erkennt man, besonders in den äusseren Schichten, dass das Carcinom sich in den Lympfbahnen weiterbewegt, an den zahlreichen, geschlängelten, wurzel-

artigen vielfach mit einander communizierenden Zellsträngen, die oft gegen das Ende hin ganz fein auslaufen, dann nur noch aus wenigen Zellen gebildet werden und häufig keine Endotelbekleidung mehr aufweisen. Die Endotelien der Lympfgefässe sind stellenweise bei der Schrumpfung des Carcinoms abgelöst, sodass sie entweder den Epitelhaufen als Streifen oder als einzelne isolierte Zellen angeschmiegt auflagern oder aber in dem durch die Retraition entstandenen Zwischenraume frei herumliegen.

Ausserordentlich verschieden in ihrer Anordnung verhält sich die fibrilläre Zwischensubstanz. Während in einigen Stellen des Preparates das Bindegewebe bedeutend über das Epitel vorherrscht, sodass letzteres nur in einzelnen Gruppen im Bindegewebe gleichsam eingestreut erscheint, findet sich das Epitel und das Bindegewebe an anderen Stellen des Preparates ziemlich gleichmässig verteilt. Auch was den Zellreichtum der Zwischensubstanz anbelangt, bestehen grosse Verschiedenheiten. Man kann Stellen unterscheiden, die äusserst arm sind an ovalen oder spindeligen leichterkenntlichen Zellen, während andere zellärmer, mehr fibrillärer teils lockerer, teils mehr compacter Natur erscheinen. Immerhin kann man aus diesem an vielen Stellen vorhandenen Zellüberfluss der Zwischensubstanz deutlich den lebhaften Anteil erkennen den das Bindegewebe an dem Wachstum der Geschwulst nimmt.

Gefässe sind in der Zwischensubstanz auch ziemlich reichlich vorhanden. Sie haben meist ein weites Lumen und sind zum grössten Teile mit Blut gefüllt. An einzelnen Stellen haben von den Gefässen aus Hemorrhagien in das umliegende Gewebe stattgefunden, sodass die Zellen durch das zwischen sie ausgetretene Blut etwas auseinander gedrängt erscheinen.

Diese beiden nun beschriebenen Gewebsarten bilden im wesentlichen die Bestandteile der vorliegenden Ovarialcarcinome, daneben befindet sich wie bereits oben angedeutet im einen Ovarium mehr, im anderen weniger normales Ovarialgewebe. Mögen wir die Preparate auch noch so genau untersuchen, überall finden wir eine scharfe Abgrenzung des krebsig erkrankten Gewebes gegenüber dem normalen Ovarialgewebe; das Carcinom wächst unvermittelt neben dem letztern, nirgends findet ein allmähliger Uebergang der Formbestandteile des einen Gewebes in die des anderen statt, sodass wir nebenbei auch hieraus wieder einen Schluss auf das allgemeine Wachstum der Geschwülste ziehen können, indem sie eben einzig und allein aus sich herauswachsen durch Proliferation ihrer eigenen Elemente, und die Bestandteile des umliegenden Gewebes nicht durch Umwandlung in Geschwulst, sondern einzig und allein durch Druck zur Atrophie und zum Untergang bringen.

Wenn wir nun nach diesen kurzen Auseinandersetzungen auf unsere oben aufgeworfene Frage zurückkommen, ob es sich im gegenwärtigen Falle um ein primäres unabhängig vom Mammacarcinom entstandenes Neoplasma oder um eine Metastase handelt, so dürfen wir bereits auf die microscopische Untersuchung gestützt, mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass man es hier mit Metastasmen zu thun hat, und wollen wir, bevor wir die Thatsachen anführen, welche uns deutlich für diese Annahme zu sprechen scheinen, einen kurzen Blick auf die etwa einschlägige Litteratur werfen.

Virchow war vor einer Menge von Jahren wohl der erste, welcher durch genaue patologisch-anatomische Untersuchungen den Nachweis leistete, dass die Geschwülste in den einzelnen Organen nicht unabhängig von einander entstehen, sondern als Metastasen einer zuerst entstandenen Geschwulst aufzufassen seien. Andererseits ist in neuerer Zeit dem multiplen primären Auftreten von Neubildungen wieder mehr Aufmerksamkeit geschenkt worden, und sind nun bereits eine ziemliche Anzahl von Arbeiten bekannt geworden, welche sich mit dem mehrfachen primären Auftreten besonders bösartiger Neoplasmen befassen, sei es in denselben Organen oder Systemen, wie der Haut, dem Magendarmkanal, dem Genitalapparat, dem Nervensy-

stem etc., oder aber in ganz verschiedenen nicht zusammengehörigen Organen.

Solche Arbeiten sind erschienen von Schimmelbusch, der das multiple Auftreten der Neubildungen auf Implantation von Zellen z. B. Krebszellen zurückführt, während Bucher und andere das mehrfache Entstehen durch eine Multiplizität von Reizen erklärt. Walter kann in seiner Abhandlung „Ueber das multiple primäre Auftreten bösartiger Neoplasmen“ nur einen einzigen ziemlich sicheren Fall von Impfcarcinom anführen. Es handelte sich dabei um eine ältere Frau, bei deren Section an zwei gegenüber liegenden Stellen der Vulva Carcinome in Gestalt von etwa markstückgrossen verhältnismässig flachen breitbasig aufliegenden Tumoren sich fanden. Die microscopische Untersuchung ergab auf beiden Seiten in mässigem Grade verhornende Plattenepitelcarcinome.

Bedeutend unwahrscheinlicher dagegen ist die Frage der Implantation in einem zweiten von Walter angeführten Falle, wo es sich um 2 Carcinome des Oesophagus handelte, das eine in unmittelbarer Nähe der Bifurcation, das andere wenige Centimeter unterhalb dieser Stelle. Das obere, grössere war ein beinahe den ganzen Oesophagus umfassendes zerfallendes Geschwür, das untere kleinere ein flacher, markig ansehender, etwas über das Niveau der Schleimhaut vorragender Tumor. Beide erwiesen sich

bei der microscopischen Untersuchung deutlich als Plattenepitelkrebse. Da man im kleinen Tumor überall einen deutlichen Zusammenhang des Deckepitels mit den Krebszellensträngen vorfinden konnte, so liesse sich dieser Fall viel eher als für die Implantationstheorie, für das multiple primäre Wachstum von Carcinomen als Beweis anführen.

Auf Implantation sind wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit auch die besonders in neuerer Zeit beobachteten Impfrecidire von Carcinom zurückzuführen, indem im Anschluss an gynekologische Operationen oder nach Laparatomien wegen Carcinom im Abdomen, man von der Wunde aus in Folge von Impfung von Geschwulstpartikelchen in die Wundränder, Carcinom auftreten sah, ohne dass sich sonst irgend welche Metastasen im Körper befanden.

Was nun speziell unsern Fall anbelangt, so handelt es sich hier um sogenannte symmetrische Carcinome, d. h. doppelseitige Carcinome in gleichartigen Organen, wie sie ausser den Ovarien noch etwa von den Nieren, Hoden, Nebenhoden, Mamma etc. bekannt sind. Mandry in seinem Werke „Ueber primäre symmetrische Carcinome“ hat z. B. einen Fall beschrieben, wo bei einer 43jährigen Frau in der rechten Mamma ein derber eigrosser, schnellwachsender Tumor sich befand, der auf der Unterlage nicht verschieblich war und sowohl gegen die Achselhöhle in den Axillarlympfdrüsen als auch in der Haut gegen das Brust-

bein hin Metastasen gebildet hatte. Es wurde die Extirpation der Neubildung mit Ausräumung der Achselhöhle vorgenommen, aber im Verlaufe von 2 Monaten fanden sich Revidire in der Hautnarbe, der linken Mamma und den linken Axillardrüsen. Michelsohn hat einen beinahe gleichen Fall veröffentlicht, in welchen nach Extirpation einer eigrossen, auf der Unterlage verschieblichen Geschwulst der rechten Mamma ebenfalls mit Ausräumung der rechten Achselhöhle in 2—3 Monaten in der die Narbe umgebenden Hautstellen und in der linken Mamma Revidire einstellten, welche sich microscopisch als Drüsenzellenkrebse erwiesen.

Da in beiden angeführten Fällen die doppelseitigen Neubildungen beinahe zu gleicher Zeit oder doch sehr rasch nach einander entstanden waren, und zudem die microscopische Structur auf der einen Seite etwas verschieden von der der anderen Seite sich erwies, so wurden diese Fälle anfangs als primäre selbständige Neubildungen betrachtet, doch ist nach den Auseinandersetzungen von Walter in seiner weiter oben angeführten Abhandlung diese Annahme in diesen Fällen nicht berechtigt, indem er sagt: „Der Beweis gegenseitiger Unabhängigkeit der Tumoren ist durch den macroscopischen Befund keineswegs erbracht, und kann auch die microscopische Untersuchung als Beweismittel nicht herangezogen werden.

Denn es ist ja zur Genüge bekannt, wie mannigfaltig gerade in der Mamma die Uebergänge zwischen den einzelnen Structurformen der Carcinome sind, sodass nicht nur in ein und derselben Mamma bald mehr der Charakter des Carcinoma simplex, bald mehr derjenige des tubulären Krebses hervortritt, sondern dass auch in dem zugehörigen Lymphknotenmetastasen derartige Verhältnisse zu den gewöhnlichsten Befunden gehören."

Weit spärlicher finden wir in der Litteratur die Angaben über carcinomatöse Erkrankungen beider Ovarien vertreten als diejenige der Mamma und anderer symmetrischer Organe. Was im allgemeinen das doppelseitige Auftreten von Neubildungen in den Ovarien anbelangt, so geht aus einer Menge von statistischen Zusammenstellungen wie z. B. von Pfannenstiel und anderen unzweifelhaft hervor, dass doppelseitige Erkrankung in mehr als der Hälfte der Fälle vorkommt. So fand Pfannenstiel unter 19 Fällen von Ovarialcarcinom 12, in welchen in beiden Ovarien gleichartige, wenn auch versehieden grosse Geschwülste dieser Art sich entwickelt hatten also, 68—69%. Da besonders dieses symmetrische Auftreten für das papilläre Cystadenom erwiesen ist, und letzteres, wie im allgemeinen angenommen wird, häufig carcinomatös entarten kann, so liesse sich auch das doppelseitige Auftreten von Carcinom in den Ovarien einigermassen erklären, aber so einfach

auch diese Anschauung erscheint, so ist doch damit die Art und Ursache der Schädigung, die vielleicht mit multiplen Reizen oder mit der physiologischen Thätigkeit zusammenhängt keineswegs nachgewiesen.

Wie aus der Arbeit von Walter über das multiple primäre Auftreten von Neubildungen hervorgeht, ist die bei weitem häufigste Ursache der doppelseitigen carcinomatösen Erkrankung der Ovarien auf eine Implantation von Krebszellen aus einem in die Bauchhöhle perforirten ulcerösen Krebse des Magendarmkanals zurückzuführen, wie dies auch der häufigste Grund einer multiplen Krebseruption auf dem Bauchfell sein soll. Solche Fälle, wo nach einem hoch oben im Bauchraume bestehenden Carcinome, allmählig ohne Metastasen in den in der Nähe der ursprünglichen Neubildung gelegenen Lympfdrüsen, Carcinome in den untersten Partien des Abdomens auftreten, sind vor allem beweisend für die Schimmelbusch'sche Implantationtheorie, denn es ist doch sehr natürlich, dass nach einem ulcerierten Krebs durch die peristaltischen Bewegungen des Darmes Geschwulstpartikelchen losgelöst werden und in dem Peritonialsack und auf den Ovarien, wo überall die Lympfgefässe in sehr grosser Anzahl vorhanden sind, einen äusserst guten Boden zur Weiterentwicklung finden. Wenn dies nun aber auch für eine Anzahl von Fällen symmetrischer carcinomatöser Erkrankung der Ovarien

zutreffen mag, so bleibt doch immerhin in einer grossen Menge von Ovarialcarcinomen das doppelseitige Auftreten vollständig unaufgeklärt.

Noch viel unklarer als mit der Frage der Doppelseitigkeit ist es mit derjenigen des primären oder des metastatischen Entstehens der Carcinome in den Ovarien bestellt, denn selbst aus der einzig dastehenden casuistischen Zusammenstellung papillärer Tumoren der Ovarien von Pfannenstiel, wo mehr als 80 Fälle genau beschrieben werden, geht ein primäres Entstehen nicht mit Sicherheit hervor, denn in den meisten Fällen fanden sich bereits ausgedehnte Metastasen in anderen Organen.

Wenn nun auch für das primäre Auftreten von Carcinom in den beiden Mammae und den beiden Ovarien bisher in der Litteratur keine ganz sichern Beweise aufgeführt wurden, so könnte vielleicht in diesen beiden Organen mit einiger Wahrscheinlichkeit ein primäres doppelseitiges Wachstum angenommen werden, indem ja eben die Einflüsse, welche diese Organe treffen auf beiden Seiten die gleichen sind, und ausserdem bei der Mamma noch vielfache Reizerscheinungen in Betracht kommen, welchen diese Drüsen bei der Schwangerschaft und im Wochenbett auf beiden Seiten ausgesetzt sind.

Was nun die anderen symmetrischen Organe wie Nieren, Hoden, Nebenhoden, Nebenniere etc. anbelangt, so findet man

in der Litteratur wohl einzelne Angaben von doppelseitigen bösartigen Neubildungen, nirgends aber geht mit Sicherheit ein primäres Wachstum hervor. Immerhin sind einige wenige Fälle von Lubarsch, Walter, de Ruyter und andern beschrieben worden, wo die Annahme eines primären Entstehens doch einigermassen gerechtfertigt wäre. Nach Lubarsch würde z. B. eine Erkrankung beider Nieren in Entwicklungsstörungen liegen, indem einzelne Gewebsbestandteile aus ihrer normalen Umgebung in eine andere verlagert werden und so den Ausgangspunkt für Neoplasmen abgeben.

Dagegen lassen sich eine Menge anderer, in der Litteratur bekannt gewordener Fälle viel eher für die Annahme eines primären Wachstumes der Neubildungen verwerten. So hat Mandry einige Fälle angeführt, in welchen auf dem Boden von lange andauernden Ulcera cruris sich an beiden Unterschenkeln typische Plattenepitelkrebse entwickelten, und da es bei der Section nicht gelang, irgendwelche Carcinommetastasen in andern Körperregionen nachzuweisen, ist hier die Annahme eines primären Entstehens der beidseitigen Tumoren mit grosser Wahrscheinlichkeit gerechtfertigt, um so mehr, wenn man weiss, dass Hautmetastasen bei Hautcarcinomen im Allgemeinen zu den Seltenheiten gehören. Auf beiden Unterschenkeln entstanden bald nach einander höckerige, blumenkohlartige

zum Teil zerfallende hauchige Tumoren, welche sich microscopisch als Plattenepitelcarcinome erwiesen, aber ausser dem primären Entstehen bleibt hier immer noch die Möglichkeit einer Implantation übrig, welche ganz leicht zu stande kommen kann, indem es sich hier nicht um epitelbedeckte, sondern um ulcerirte Flächen handelt, welche für das Gedeihen von anhaftenden Krebszellen einen guten Nährboden abgeben, obwohl wie auch Walter an einer Stelle bemerkt, die Wahrscheinlichkeit einer Implantation in solchen Fällen doch etwas abnimmt, indem solche Ulcera cruris meistens zu eitern pflegen und die Eitererreger der Entwicklung der Carcinome unbedingt schädlich entgegentreten.

Ähnliches haben Volkmann, Wintenritz, Steinhauser und andere im Anschluss an Lupus beobachtet. Auch hier traten nach lange bestehendem Lupus an örtlich weit auseinander liegenden Stellen meist bald nacheinander multiple Carcinome auf, und zwar kann man auch hier ein selbständiges von einander unabhängiges Wachstum mit ziemlicher Sicherheit annehmen, denn durch die mannigfaltige Narbenbildung bei Lupus kann es leicht zur Loslösung von Epitel aus seiner Umgebung und dadurch, wie aus den Forschungen von Ribbert über das Wachstum der Cacinome hervorgeht, zur Carcinombildung kommen. Walter dagegen führt in diesen Fällen das Auftreten der mehrfachen Carcinome auf multiple Reize zurück, welche

durch die bei Lupus entstehenden vielfachen Vernarbungen ausgeübt werden. Letzterer Forscher hat mehrere diesbezügliche von Steinhauser beobachtete Fälle näher beschrieben.

Im ersten Falle handelte es sich um eine 54jährige Frau, die seit 20 Jahren an Lupus der Nase gelitten, als am linken Nasenflügel eine kleine mit Borken bedeckte Hervorragung entstand. Zu gleicher Zeit aber bestanden typische, vielfach zerstreute Lupusknötchen und viele Narben in der Umgebung. Der Tumor war microscopisch ein Plattenepitelkrebs ohne Andeutung von lupösem Gewebe. Wieder nach einiger Zeit entstand ein kleines Carcinomknötchen an der Nase und ein grösseres Carcinom auf dem Scheitel. Ein halbes Jahr nach Extirpation dieser Tumoren entstanden Recidire auf der Stirne, dem Scheitel, den Wangen und dem äussern Gehörgang.

Der zweite Fall betraf einen 55-jährigen Mann der 40 Jahre an Lupus gelitten hatte. Auf der linken Wange entstand nun eine Talergrosse nässende Partie in deren unterm Abschnitte eine haselnussgrosse erhabene geschwürige Geschwulst auftrat die auf der Unterlage verschieblich war. Eine ähnliche Geschwulst entwickelte sich auf der rechten Wange. Einige Zeit später trat ein bohnengrosses Carcinom am rechten Auge und einige Monate noch Extirpation dieses Tumor ein Carcinom am rechten Kieferwinkel auf. Die microscopische Untersuchung aller

Tumoren ergab Plattenepitelkrebse und auch hier widerspricht doch das Auftreten der Tumoren an räumlich ziemlich auseinander liegenden Stellen und beinahe zu derselben Zeit einigermassen der Annahme, dass es sich hier um Bildung zahlreicher Hautmetastasen, wie etwa bei den früher erwähnten Mammacarcinomen handelt.

Lubarsch, Bardenheuer, Walter, Nothaft, Hauser u. a. haben mehrere Fälle von Carcinom des Darmes beschrieben aus welchen beinahe zweifellos hervorgeht, dass es sich um selbständig entstandene Neubildungen handelt.

Lubarsch z. B. hat folgende beiden Fälle beobachtet. Im Dünndarm zerstreut findet man eine grosse Anzahl grauweisser Knötchen, an einzelnen Stellen finden sich auch kleine Geschwürchen mit aufgeworfenen Rändern. Im mittleren und im untersten Teil des Ileum befindet sich je ein etwa haselnussgrosser gelbgrauer Tumor, welche das Lumen beinahe vollständig verlegen und auf dem Durchschnitt derb markiges Lusschen darbieten. Microscopisch erwiesen sich sowohl die beiden grösseren als auch die zahlreichen kleineren Tumoren als Drüsencarcinome, in welchen man meist einen deutlichen Zusammenhang der Lieberkühnschen Drüsen mit den Carcinomsträngen erkennen konnte.

Im zweiten Falle waren kurz nach einander im unteren Ileum 6 verschieden grosse Knötchen entstanden von

Erbsen- bis Haselnuss-Grösse und auch hier kann man an multiple primäre Carcinomen denken, wegen vollständiger Uebereinstimmung der microscopischen Preparate mit denen des vorigen Falles.

Einen interessanten Fall hat Walter bei Professor Lubarsch beobachtet. Es handelte um einen 50-jährigen Mann der an pemiciöser Anömie zu Grunde gegangen war, bei dem sich 2 Carcinome des Ileum vorfanden, die man mit einiger Sicherheit als primär entstanden ansehen kann. Der microscopische Befund war folgender: „Die Zellkerne der Lieberkühnschen Drüsen sind meist nicht mehr färbbar, sondern die ganze Zone ist mehr diffus gefärbt. An anderen Stellen wo auch die Epitelien der Lieberkühnschen Drüsen districkter gefärbt sind, treten kleinere und grössere Follikel hervor, dagegen sind die Zotten in diesem ganzen Bezirke nirgends vorhanden, vielmehr erscheint die Schleimhaut vollkommen abgeflacht, im Grossen und Ganzen reich an Bindegewebszellen, aber ohne deutliche leucocytäre Anhäufungen. Eine scharfe Grenze zwischen Tumor und Schleimhautoberfläche lässt sich nicht erkennen, sondern allmählig gehen die Lieberkühnschen Drüsen in die Tumorelemente über. Die Zellen des letzteren sind an manchen Stellen von cylindrischer bis culischer Form, vielfach aber auch mehr rundlich gestaltet, sodass bald solide Zellzapfen bald auch unregel-

mässige, verästelte Zellcomplexe vorhanden sind, an denen man spaltförmige Oeffnungen auffinden kann. Die Untersuchung von Schnitten ergibt, dass die Krebsnester, sowohl unter einander als auch wenigstens an der Peripherie mit den Lieberkühnschen Drüsen zusammenhängen. Das Stroma wird teils von dem bindegewebigen Teil der Schleimhaut, teils von den stark auseinander gedrängten Zellen der muscularis mucosae gebildet. Sowohl der grosse wie auch der kleinere Tumor dringen deutlich in die Submucosa, während aber der kleinere an der Muskelschicht des Darmes abschneidet, dringen bei dem grösseren einzelne Zellzapfen tief in die Muscularis ein."

Zwei Fälle von Carcinom in verschiedenen Organen sind ebenfalls von Walter in der Litteratur bekannt geworden. Im ersten Falle fand sich bei einem 59-jährigen Manne unmittelbar oberhalb der Bifurcation ein $^3/_4$ der Peripherie des Oesophagus einnehmenden Tumor, der mit aufgeworfenen Rändern versehen war und dessen Oberfläche ein sehr zerklüftetes Aussehen darbot. Oberhalb des zerfallenen Tumors findet sich eine cylindrische Erweiterung des Oesophagus sowie eine ebensolche dicht unterhalb des unteren Tumorrandes. Bei microscopischer Untersuchung erweist sich das Epitel dort, wo der Tumor sitzt, bis auf ganz geringe Reste zu Grunde gegangen, an seiner Stelle sieht man eine grosse Geschwürsfläche,

welche durch den oberflächlich zerfallenen Plattenepitelkrebs gebildet wird. Letzterer durchsetzt in breiten Zügen beinahe die ganze Musculatur des Oesophagus und zeigt deutliche Verhornung.

An der Cardia, bereits in der Magenschleimhaut, findet sich ein zweiter Tumor von ungefähr 2½ cm Durchmesser, welcher sich nur in sehr geringem Masse über das Niveau erhebt und nur in den mittleren Partien einige kleine Defecte aufweist. Microscopisch zeigt er dagegen deutlich das Bild eines Cylinderepitelkrebes. Die in der Peripherie des Tumors gelegene Schleimhaut zeigt starke Rundzelleninfiltration. In den ulcerirten Partien des Tumors ist die hochgradigste Ansammlung von Leucocyten, die selbst mehr oder weniger zerfallen, untermischt sind mit Resten von Drüsenschläuchen und mit mehr vereinzelt liegenden hohen Cylinderepitelzellen. Die Hauptmasse des Tumors besteht aus unregelmässig gestalteten, zum Teil cystisch erweiterten mit Cylinderepitel ausgekleideten Drüsenschläuchen, zwischen denen das Bindegewebe stark insiltrirt ist, an einigen Stellen sind die cylindrischen und hie und da auch schleimig entarteten Epitelien nicht mehr deutlich in Drüsenschläuchen angeordnet sondern unregelmässig in kleinen Gruppen im Bindegewebe zerstreut. In der Peripherie sieht man noch wie die Muscularis durch Zellstränge durchbrochen wird, die aus Cylinderzellen be-

stehen und deren Zellen, obwohl stark verändert doch noch zum Teil eine Art drüsiger Anordnung zeigen. Ihre Kerne sind vielfach überhaupt nicht mehr färbbar oder wenigstens nur in sehr geringem Grade, daneben findet man noch zerbröckelte Massen von Zellkernen. Auch die Submucosa, die im Ganzen etwas oedematös aussieht, ist carcinomatös infiltrirt und von ihr aus sieht man fortschreitend die Musculatur von der Neubildung ergriffen. Fast an allen Stellen wo letztere in die Musculatur weiter dringt, finden sich reichliche Leucocytenansammlungen in denen hie und da Blutpigment abgelagert ist. In dem mehr oberflächlich gelegenen Teile des Tumors wie in der Tiefe der Musculatur liegen grössere Complexe von Zellen, die weder in ihrem Umrisse deutlich erkennbar sind noch eine Kernfärbung mehr zeigen. Zum Teil haben sich diese Massen etwas diffus gefärbt. Das Zwischengewebe ist überall nur in geringem Grade entwickelt.

Der zweite Fall betraf eine 55jährige Virgo, bei welcher im Jahre 1887 wegen einer Ovarialcyste des rechten Ovariums die Ovariotomie gemacht wurde. Der Tumor war ausserordentlich weich, sodass er bei der Herausnahme öfters einriss. Der Inhalt bestand aus einer dickschleimigen Masse mit grossen gangraenös eitrigen Fetzen. Microscopisch erwies sich der Tumor als ein Adenokystom. Das linke Ovarium zeigt keine Besonderheiten. Das Allgemein-

befinden soll in den folgenden Jahren im ganzen ein ziemlich gutes gewesen sein bis Mitte 1894, wo von Zeit zu Zeit äusserst heftige Blutungen aus dem Uterus erfolgten. Zu derselben Zeit wurde ein Carcinom der linken Mamma constatirt und diese alsbald amputirt. Die Mamma war in der Ausdehnung eines Handtellers in mehr diffuser Weise infiltrirt, die Mamille in geringem Grade eingezogen. Der Tumor war übrigens auf der Unterlage leicht verschieblich. Microscopisch erwies sich die Neubildung als ein kleinzelliger, äusserst scirrlöser Krebs, der stellenweise starke hyaline Degeneration des Stromas zeigte. Der Uterus wurde im Oktober desselben Jahres nach einer zu diagnostischen Zwecken ausgeführten Auskratzung, wegen Carcinom extirpirt, und es fand sich im Carum uteri in einer Ausdehnung von ungefähr einem Thaler ein flacher unregelmässig angefressener Schleimhautdefect mit geringfügig wallartig erhabenen Rändern. Microscopisch betrachtet macht die Neubildung auf dem Durchschnitt den Eindruck, als ob sie nicht tief in die Musculatur des Uterus eindringen würde. Microscopisch erwies sie sich als ein Cylinderzellencarcinom der Schleimhaut mit verhältnismässig geringfügig entwickeltem Stroma und zahlreichen Mitosen in den Carcinomzellen. Es zeigte sich, dass die Geschwulst erst die nächstgelegenen Schichten der Musculatur durchwandert hatte. Weiterhin fand man in der Nachbarschaft

stellenweise kleinzellige Infiltrationen und hier und da die Gefässe der Musculatur etwas erweitert. Nach einer längeren eingehenderen Beschreibung dieser Fälle schliesst Walter wie folgt: „Dass es sich um primäre Neubildungen in diesen Fällen handelt, ergibt sich mit Sicherheit nicht allein aus der Verschiedenheit der microscopischen Structur, sondern bereits aus dem grob anatomischen Befunde, indem beide Tumoren durchaus in Form und Anordnung dem Bilde primärer Carcinome entsprechen; der zweite Fall bleibt zudem noch dadurch interessant, dass gerade der ganze Genitalapparat eine so ausgesprochene Disposition zu carcinomatöser Erkrankung zeigte, ist es doch auch sehr wahrscheinlich, dass das im Jahre 1887 operirte Adenokystom des Ovarium nur das Vorstadium eines Carcinoms war."

Auch von Bucher und anderen sind Fälle von multiplen Carcinomen in verschiedenen Organen beschrieben worden. So führt z. B. Bucher einen Fall von Carcinom des Colon desseudens und Carcinom des Magens bei einem 60jährigen Manne an, der wegen Durchbruch des Darmkrebses zu Grunde ging. Das Magencarcinom, das an der hinteren Fläche sich befand, reichte abwärts bis zum grossen Curvatur und war etwa 2 cm vom Pylorus entfernt. Es stellte einen flächenartigen etwa 3 Markstück grossen Tumor dar. Seine Oberfläche zeigte geringfügige Hervor-

ragungen, war aber nirgends ulcerirt. Das Carcinom des Colon desseudens sass etwa 14—15 cm unterhalb der Flexura lienalis, war ringförmig, mit einem höckerigen, weisslichen, teilweise umgeschlagenen Rande. Auf dem Durchschnitte zeigte sich, dass die weissliche Masse von der man etwas Krebsbrei abstreifen konnte, fast die ganze Wand durchsetzt hatte. Das ganze geschwürig zerfallene Centrum ist mit necrotischen Massen bedeckt. Bucher zieht nun aus der microscopischen Untersuchung den Schluss, dass es sich um unabhängige primäre Neubildungen handelt, denn einesteils war die microscopische Structur beider Carcinome verschieden und zudem konnte Bucher beim Magencarcinom einen directen Uebergang der Magendrüsen in die Neubildung nachweisen, was ihm allerdings beim Darmcarcinom wegen allzuweit in die Tiefe fortgeschrittenem Wachstum nicht gelang.

Wie sich nun in der Litteratur multiple primäre Carcinome beschrieben finden, so sind auch von anderen bösartigen Tumoren so besonders Sarcomen bereits einzelne Beispiele von primären unabhängigen Wachstume bekannt. Auch Fälle, wo ganz verschiedene bösartige Neubildungen z. B. Carcinome und Sarcome in denselben oder verschiedenen Organen sich vorfanden, sind einige wenige beschrieben worden, und hat man sich da vielfach gefragt, ob ein solches Zustandekommen wohl vom Zufall abhinge

oder ob irgend welche Beziehungen zwischen diesen beiden Geschwulstarten bestehen würden. Doch haben solche Beispiele auf unseren Fall keinen näheren Bezug.

Wenn wir nun auch, wie aus diesen kurzen Angaben hervorgeht, was die hier speziell einschlägige Litteratur anbelangt auf ein ziemlich spärliches Material angewiesen sind, so können wir doch immerhin, bauend auf die Erfahrung verschiedener Forscher, welche bei Beurteilung des multiplen primären Auftretens von Carcinomen vorwiegend auf die Verschiedenheit der microscopischen Structur und auf einen direkten Uebergang der Elemente des Grundgewebes in diejenigen der Neubildung Gewicht legen, und zugleich gestützt auf unsere microscopische Untersuchung, an der oben aufgestellten Behauptung, dass es sich im gegenwärtigen Falle um Metastasmen des Mammacarcinoms in beiden Ovarien handelt, festhalten, indem folgende Thatsachen mit grosser Wahrscheinlichkeit für eine solche Annahme zu sprechen scheinen:

1. Die überall sich vorfindende scharfe Abgrenzung des krebsig erkrankten Gewebes gegenüber dem normalen Ovarialgewebe, was bei einem primär entstandenen Carcinom nicht, oder wenigstens in viel geringerem Masse der Fall sein würde.
2. Die Multiplizität der Krebsknoten in ein und demselben Ovarium und das deutlich ausgesprochene

Wachstum der krebsigen Elemente in Lympf- und Blutcapillaren.

3. Grosse Uebereinstimmung der ganzen Zellanordnung mit derjenigen eines Mammacarcinoms.
4. Auftreten der Carcinome in beiden Ovarien.

Sollte nun auch die Frage des primären oder metastatischen Entstehens der doppelseitigen Ovarialcarcinome einigermassen aufgeklärt sein, so bleibt doch immerhin die andere Frage noch vollständig im Dunkeln, warum nämlich mit Ausnahme einer äussert unbedeutenden Metastase in der Leber gerade die beiden Ovarien zur Metastasenbildung ausgesucht wurden, obwohl es immerhin gestattet sein mag, in diesem Falle vielleicht an einen physiologischen näheren Zusammenhang der beiden Geschlechtsdrüsen oder an eine Verwandschaft der chemischen Beziehungen zwischen Mamma und Ovarium zu denken.

Litteratur.

1. **Archiv** für klinische Chirurgie, Band 39.
2. „ „ „ „ „ 53.
3. „ „ „ „ „ 40.
4. **Schmid'sche** Jahrbücher der gesamten Medizin.
5. **Lubarsch**, Ergebnisse der allgemeinen Patologie.
6. **Walter**, Multiples primäres Auftreten bösartiger Neoplasmen.
7. **Mandry**, Symmetrische primäre Carcinome.
8. **Beiträge** zur klinischen Chirurgie, Band V.
9. **Pfannenstiel**, Papilläre Geschwülste des Eierstocks.
10. **Steinhauser**, Lupuscarcinome.
11. **Archiv** für Gynekologie, Band 48.
12. **Virchow**, Archiv, Band 140.
13. **Virchow**, Geschwülste, Band I.